

大腸癌(seminar) The Lancet, Oct.19,2019

僻地で世界最先端 西伊豆健育会病院 早朝カンファ 令和元年 12 月 仲田和正

Colorectal cancer

著者

- Evelien Dekker、Jasper LA Vleugels : Department of Surgery
Amsterdam University Medical Centers
- Pieter J Tanis : Department of surgery, Amsterdam University Medical Center.
- Pashtoon M Kasi: Department of Medical Oncology, University of Iowa, USA
- Michael B Wallace: Department of Gastroenterology and Hepatology,
Mayo Clinic, USA

The Lancet の 2019 年 10 月 19 日号のセミナーが大腸癌でした。

2019 年 5 月に小生、上行結腸癌の手術を受けたばかりでしたので、今回は興味津々で読みました。

The Lancet, Oct.19, 2019 大腸癌総説最重要点は下記 17 点です。

- ① 便ヒト Hb 検査は大腸癌死亡を 22%減らす。CEA 高値は予後不良。
- ② 50 歳以上は毎年便潜血検査を(推奨度 A)！便周囲でなく便内血液に注意。
- ③ 大腸癌リスクは喫煙、アルコール、座業、肥満、赤い肉、加工肉 (ハム,ソーセージ,ベーコン,ハンバーグ) ！
- ④ 右大腸癌は左と分子学的に異なり MSI-H、RAS 変異、BRAF 変異多く予後不良。
- ⑤ MSI-H、dMMR の大腸癌で免疫チェックポイント阻害剤 (オプジーボ等) 極めて有効。
- ⑥ 右大腸癌で RAS 変異(+)
or BRAF 変異(+)
で抗 EGFR 薬 (セツキシマブ,パニツムマブ) 無効！
- ⑦ 遺伝性大腸癌は 12-35%。Lynch 症候群は 1, 2 年毎 CF を 20 歳から 25 年継続せよ。
- ⑧ 大腸癌は異常陰窩巢→ポリープ→大腸癌。NBI 内視鏡で血管・粘膜構造観察。
- ⑨ 大腸癌は管状腺腫の癌化経路、鋸歯状腺腫/ポリープの癌化経路もあり。
- ⑩ T1 (粘膜下層) までは内視鏡切除。
- ⑪ 手術は腹腔鏡視下 complete mesocolic excision、total mesorectal excision.
- ⑫ 直腸癌は化学放射線療法 (fluoropyrimidine 併用) で完全寛解することあり。
- ⑬ 肝転移にラジオ波/マイクロ波焼灼、定位放射線治療。腹膜転移も治療法出現。
- ⑭ 転位癌に fluoropyrimidine、oxaliplatin、irinotecan も使用。
- ⑮ 大腸癌の血管新生抑制に抗 VEGF 抗体 (アバスタン、アリーア、サイラムザ) 。
- ⑯ 化学療法無効時、新薬スパーガ、TAS102 (trifluridine + tipiracil) 使用も。
- ⑰ 手術不能癌に化学療法奏功し手術移行することを conversion therapy という。

1. 便ヒト Hb 検査は大腸癌死亡を 22%減らす。CEA 高値は予後不良。

2017 年 6 月に小生、右頸部の帯状疱疹を経験しました。「何だかこの頃、首が痒いなあ」と思っていたところ医局で「先生、それ帯状疱疹じゃないスか」と言われて気付きました。「痒みだけの帯状疱疹がある」というのが新たな学びでした。

2018 年 3 月に院内検診があり Hb14.3 でした。その半年後、院内検診で Hb13.9、便潜血 (FIT : faecal immunochemical test)陽性でしたが「痔か何かだろう」と甘くみて (downplay) しまいました。

翌 2019 年 3 月の院内検診では Hb12.3 で、1 年で 2.0 も下がっていました。自覚症状は全くなかったのですが、さすがに怪訝に思い採血したところ Fe30、フェリチン 5.2、CEA0.8 で鉄欠乏性貧血です。なお大腸癌の全ガイドラインで診断時、血算に加えて CEA 測定を推奨です。最初の時点で CEA 高値は予後不良ですし、術後 CEA 高値は癌の取り残しです。

小生の胃カメラは陰性でした。腹部造影 CT を撮ったところ上行結腸回盲部に腫瘍が見つかり、大腸カメラで tubular adenocarcinoma, well differentiated group 5 と確定しました。

講演予定が入っていて、講演の後からだ手術が 1 カ月以上延びるので、お詫びを入れて中止させて頂き 5 月 22 日に静岡がんセンターで手術して頂きました。幸いステージ 2 で術後の化学療法も要らず先日の半年後の検診でも転移はありませんでした。今回、「そうか、人生は有限だったんだ」と改めて思いました。

大腸癌の症状は便潜血、便出血、貧血、腹痛、便性状の変化です。若年者では大腸癌家族歴、便性状変化、説明のつかぬ体重減少に注意です。しかし進行するまで無症状のことも多いのです。直腸出血は良性でも悪性でもよくある症状であり大腸ファイバーを行うべきです。新たな直腸出血は 45 歳以上では即座の大腸ファイバーを要します。

この総説によると大腸癌の最善の予防法は大腸カメラ施行です。便潜血検査 (guaiac test) は 10 年以上前の研究で大腸癌死亡を 16%以上減らしました。一方、便ヒト Hb 検査 (FIT : fecal immunochemical test)は guaiac test を凌ぎ大腸癌死亡を 10-40%減らします。観察研究では大腸癌死亡を 22%減らしました。オランダでは人口の 73%で FIT が行われます。

2. 50歳以上は毎年便潜血検査を(推奨度 A)！便周囲でなく便内血液に注意。

米国で推奨されている検診は下記の4つです。

伊豆では前立腺癌に対して PSA 検診が行われているのですが、米国では前立腺がんに対する PSA 検診は推奨度 D で推奨しません。

1人の前立腺癌患者を救うのに5億円かかり費用対効果が低いのです。

また肺癌検診の検査は低線量 CT であって胸部 X 線は無効というのも驚きです。

また非喫煙者は肺癌検診除外です。

なお胃癌の多い日本では50歳以上でバリウム検査1-3年毎か胃内視鏡2-3年毎を推奨です。

【USPSTF：U.S.Preventive Services Task Force に基づく米国の検診4つ】

- ・大腸癌検診：50-75歳成人に毎年の便潜血検査か10年毎大腸内視鏡（推奨度 A）
両親に早期大腸癌ある場合、その発症年齢の10年前に検診推奨。
- ・肺癌検診：55-80歳でタバコ1箱/日30年相当の人のみ→毎年の低線量 CT（推奨度 B）
胸部 X 線は無効。
- ・子宮癌検診：21-65歳の女性に3年毎子宮頸部擦過細胞診（HPV 検査併用なら5年毎）
（推奨度 B）
- ・乳がん検診：50-74歳女性に2年毎マンモグラフィー（推奨度 B）

なお予防医療については下記の八重垣牧人先生のサイトが素晴らしくまとまっています。
小生もこの表をアンチョコに貼りつけております。

<http://www.kameda.com/pr/health/ForHealth.pdf>

（予防医療の勧め 亀田総合病院 八重垣牧人先生）

大腸癌の減少は先進国でしか見られません。これは便潜血スクリーニング検査と大腸ファイバーの普及、ライフスタイル変化、食事の改善によります。つくづく「便ヒト Hb 検査」を甘くみてはいけないなあ」と思いました。

皆様50歳以上は毎年の便潜血検査ですぞ！！！！

また便周囲の血液付着でなく便内の血液の存在に注意です。

最近、自治医大6年生が当院に実習に来ました。自治医大では5年生で試験が上位10位以内になると6年生での卒業試験が全て免除され「student doctor」として半年間全国、海外どこの病院に行っても良いのです。

4年生の4月から既に臨床実習をやっているだけあって研修医を凌いで恐ろしく優秀でした。彼が帯状疱疹と発癌との関係を PICO（patient→intervention→comparison→outcome）を立てて調べ実習最後の EBM 発表で報告してくれました。それによると帯状疱疹と1-3年後の血液癌、肺癌、口腔咽頭癌発生とはある程度関連がありますが、一般的な癌発症のマーカーにはならないとのことでした。

3. 大腸癌リスクは喫煙、アルコール、座業、肥満、赤い肉、加工肉（ハム、ソーセージ、ベーコン、ハンバーガー）！

大腸癌リスクを上昇させるのは喫煙、座業、過剰アルコール、肥満、赤い肉（牛、豚）、加工肉（ハム、ソーセージ、ベーコン、ハンバーガー）摂取です。

糖尿病と似たリスク因子ですが、2型糖尿病ではこれらリスク因子が除去されても糖尿病を発症しやすいのです。

Fusobacterium nucleatum、*Bacteroides fragilis* の感染は大腸癌リスクを増加させるかもしれません。

またこの総説によると大腸癌診断後に、悔い改めてライフスタイルを健康的に変えた者は、そうでない者に比べ以後の死亡率は33%低下したとのことです。

またアスピリンやその他 NSAIDs 内服も生存率が上昇しますが消化管出血とのオフセット（offset、相殺）になります。

健康的なライフスタイルとは禁煙、健康的食事、規則的運動、1日30分の運動、牛乳摂取、全粒穀物（玄米や茶色のパン）摂取、果物、ナッツ、野菜、カルシウム、線維分の摂取です。特に肥満、座業、喫煙は大腸がんのリスク因子です。

「従来、小生健全なライフスタイルだったのになあ」と思いました。

4. 右大腸癌は左と分子学的に異なり MSI-H, RAS 変異、BRAF 変異多く予後不良。

今回、小生特に驚いたのは右と左の大腸癌では胎生学的に異なるのは当然ですが、なんと分子学的にも違うと言うことです。この数年で分かってきたことです。

右側大腸（上行結腸と横行結腸）は中腸（midgut、上腸間膜動脈支配）由来ですが、左側大腸（下行結腸、S字結腸、直腸）は後腸（hindgut、下腸間膜動脈支配）で胎生学的に異なります。胎生期、上腸間膜動脈を軸として中腸が左に270度回転します。

ところが特に大腸癌が転移を起こした場合、右側大腸癌は女性に多く、MSI-H、BRAF 変異、RAS 変異が多く、抗 EGFR 抗体が無効（この意味は後述します）で一般的に予後が悪いと言うのです。

一方、左側大腸癌は男性に多く予後が良いのです。

つまり BRAF 変異や RAS 変異があると抗 EGFR 抗体が無効のため、右側大腸癌が転移すると予後が悪いというわけです。ただし右側でも MSI-H の場合は免疫チェックポイント阻害剤が大変有効なので少し安心です（後述）。

Cetuximab(抗 EGFR 抗体、アービタックス)で転移右大腸癌の生存16.4ヶ月、左大腸癌37.5ヶ月（HR1.97; 95%CI 1.56-2.48ヶ月）と大きな差が出ました。

右側大腸癌は女性に多く、無茎鋸歯状病変 (sessile serrated lesions) や mucinous tumors が多く、CIMP↑、BRAF↑、MSI (microsatellite instability) ↑、MSI immune tumors (CMS1)↑、metabolic tumors(CMS3)↑、KRAS↑などの特徴があります。これらの遺伝子異常については後述します。一方、左側大腸癌は男性に多く、Mesenchymal(CMS4)↑、Canonical(CMS2)↑、TP53↑、APC↑などが特徴です。

2014年にCMS (consensus molecular subtypes) 大腸癌分子サブタイプ分類が出て、大腸癌は分子のサブタイプにより4つに分類されました。そう言えば脳腫瘍も2016年に新しい分類ができ、従来の病理形態的分類に代わって遺伝子分類が取り入れられました。これにより従来、乏突起膠細胞由来だと思っていた乏突起膠細胞腫がまったく別物(神経前駆細胞由来)だったことが判り、また治療予後も予測できるようになったのです。

http://www.nishiizu.gr.jp/intro/conference/h30/conference-30_19.pdf

脳腫瘍(セミナー) The Lancet, August, 4, 2018 西伊豆早朝カンファ

今後、全ての腫瘍分類は病理形態的分類から、遺伝子、分子分類に取って代わることを十分に予感させるものです。

【Consensus Molecular Subtypes (CMS)大腸癌分子サブタイプ分類】

- CMS1 (マイクロサテライト不安定 [MSI]、免疫型、14%) 変異率が高く、マイクロサテライトが不安定で、免疫系が強く活性化。女性右側に多く病的に悪性度高い。再発後生存率極めて低い。これはMSI、BRAF変異を有する再発大腸癌患者の予後が悪いことと一致する。
- CMS2 (標準型、37%) 上皮性で、WNTおよびMYCシグナル経路が活性化している。左に多い。再発後生存率高く長期生存率高い。
- CMS3 (代謝型、13%) 上皮性で、明らかな代謝調節異常が認められる。右に多い。
- CMS4 (間葉型、23%) 左に多い。顕著なβ型形質転換増殖因子の活性、間質浸潤、および血管新生がみられる。進行したStage3,4で見つかることが多い。全生存率、無再発率不良。

5. MSI-H、dMMRの大腸癌で免疫チェックポイント阻害剤(オプジーボ等)極めて有効。

上記の大腸癌の分子分類でMSI(microsatellite instability)なんて小生初めて聞く言葉で一体何だろうと調べてみました。

DNA複製の際、複製エラーにより本来のDNAと異なった塩基配列DNAが複製されることがあり(DNA mismatches)これを修復する機能があります。

DNA ミスマッチは特に **microsatellite** と呼ばれる DNA の 2 塩基（特に C と G）または 3 塩基の何十、何百の「繰り返し配列」部分で起こりやすく翻訳開始点前のプロモーター領域に多いのです。

カラオケを歌っていてリフレイン（繰り返し）が多いと、「あれ、何回繰り返し返したっけ？」と判らなくなるようなものです。意外に RNA ポリメラーゼは間抜けのようです。

DNA の翻訳開始点はアミノ酸のメチオニンを指定するコドン（暗号）の **ATG**（adenine-thymine-guanine）で、翻訳終了点の終止コドンは **TAA, TAG, TGA** の 3 つです。

暗号と言えば河野太郎防衛大臣が **Twitter** で日露戦争、日本海海戦の本物の電文をアップされていて深く感動しました。

例の「敵艦隊見ユトノ警報ニ接シ聯合艦隊ハ直チニ出動、之ヲ撃沈滅セントス。本日天気晴朗ナレドモ波高シ」の有名な電文です。

翻訳開始点より上流にあるプロモーター（勸進元、興行主）とは、細胞が大腸に分化する際、「場所（大腸）、時期を決定するゲノム領域」で命令を下す親分です。土肥金山を見学していたら江戸時代の古文書があり、幹部は親分、坑夫たちは子分と書いてありました。

以前、病院の駐車場で、ヤクザらしい人たちの「親分、こんなところに透析がありますぜ」「おう、そりゃ助かるなあ」という会話を聞いてしまい小生思わず身震いしました。

プロモーター（勸進元）というと小生、義経の勸進帳を思い出します。ただ「義経記」では歌舞伎のように石川県小松の安宅（あたく）関所ではなくて富山県の河の渡しの出来事になっています。安宅は小生、家族旅行で訪れました。そう言えば、義経と弁慶が出会ったのも五条の橋の上でなくて五条天神宮です。五条天神宮は、昔は大きな神社だったのですが、現在は一部が残るだけです。

義経記では河渡しの平権守（たいらのごんのかみ）に義経一行と見破られ武蔵坊弁慶が義経を打ち据えます。その後、涙ながらに弁慶が義経に謝る感動的場面が以下の文です。

「如意の渡にて義経を弁慶打ち奉る事」（義経記）
武蔵走り寄りて判官の御袂に取り付き、声を立てて泣く泣く申しけるは
「何時まで君を庇い参らせんとて、現在の主を打ち奉るぞ。冥顕の恐も恐ろしや。八幡大菩薩も許し給え。浅ましき世の中かな」とて、さしも猛き弁慶が伏し転び泣きければ、侍ども一つ所に顔を並べて、消え入るように泣き居たり。
判官「是も人の為ならず。斯程まで果報拙き義経に、斯様に志深き面々の、行末までも如何と思へば涙の零（こぼ）るるぞ」とて、御袖を濡らし給ふ。

DNA ミスマッチを起こす microsatellite は特に Cytosine と Guanine の繰り返し-C·p-G·p-C·p-G· (p はリン酸) がたくさんあり、繰り返し回数のエラーを起こしやすいのです。

この CpG (Cytosine-phosphate-Guanine) の繰り返し (最低 200 塩基ペアある) 部分を CpG islands (または microsatellite) と言い、この部分が翻訳時不安定なのでこれを microsatellite instability (MSI:マイクロサテライト不安定性)と言います。この CpG islands はプロモーター領域に多いのです。

もし CpG islands に methylation、即ち DNMT (DNA methyl transferase) による CH3 付加が起こると遺伝子は沈黙します。これを CIMP (CpG island methylator phenotype) と言います。

メチル基付加程度で遺伝子が沈黙するのをエピジェネティック (epigenetic) と言います。2015 年ノーベル化学賞を受賞したトーマス・リンダールはこの Epigenetic による功績です。

家内が大学の同級生達と還暦記念に北欧を旅行してストックホルムのノーベル賞授賞式会場でチョコレートのお土産を買ってきました。金色のノーベル賞のメダルのチョコです。平民 (commoner) にとってはこんなものでも何だか嬉しい。

<https://www.nobelprize.org/uploads/2018/06/lindahl-lecture.pdf>

Tomas Lindahl, The Intrinsic Fragility of DNA、2015 年ノーベル化学賞受賞講演

Epigenetic とは「DNA 塩基配列の変化を伴わないのに細胞分裂後も継承される遺伝子発現」のことを言います。Epigenetic は「遺伝子を越えて」という意味です。遺伝子が methylation (CH3 付加) で少し修飾されると発現されなくなるのです。

腫瘍と正常組織の配列を比較して microsatellite (CpG 繰り返し) の長さに差がある状態を microsatellite instability (MSI) と言います。また CpG の余剰塩基配列を切り取り修復する遺伝子をミスマッチ修復遺伝子 (MMR: mismatch repair) と言います。MSI は 5 つ位のマーカーで検出するのですが、2 つ以上のマーカーで検出された場合を MSI-H (high frequency of MSI)、1 つのみなら MSI-L (low frequency of MSI)、いずれのマーカーも陰性なら MSS (microsatellite stable) とします。

Microsatellite を修復する MMR (mismatch repair) 遺伝子の検出には MMR 蛋白を免疫染色で調べます。MMR 遺伝子に異常がなければ proficient MMR (pMMR)、異常があると deficient MMR (dMMR) と言います。

MSI 検査と MMR 蛋白免疫染色の一致率は 90% 以上です。

つまり MSI-H (microsatellite 不安定性が高い) なら dMMR (ミスマッチを修復する酵素が足りない) なのです。

MSI-H または CIMP-high の大腸癌は右側大腸癌に多いのです。

ここで大興奮するのは、MSI-H（マイクロサテライト不安定性高度）の場合、MMR（ミスマッチ修復）機能が低下しますから腫瘍で非同義変異（nonsynonymous mutation、つまり自己でない遺伝子の形成）が起こり、アミノ酸が置換され変異抗原（ペプチド）としてHLAに抗原提示されます。この変異抗原を neoantigen と呼び、これは非自己として認識されるため、主要組織における Th1/細胞傷害性 T 細胞が突然活性化され免疫反応が惹起されます。

免疫反応が惹起されるということはノーベル賞の本庶佑先生が開発したオプジーボ（nivolumab）やキートルーダ（pembrolizumab）などの免疫チェックポイント阻害剤が突然使える状態になることです。使えなかった最新兵器が、敵が変身したため突然使えるようになるのです。

本庶佑先生とは静岡県医師確保の会議で一緒しました。丁度、小保方さんの STAP 細胞が話題になっていた頃で、本庶先生に「STAP 細胞って本当でしょうか？」とお聞きしたところ、一言「あんなの嘘ですよ」ということでした。

細胞傷害性 T 細胞（CD8）は表面に PD-1（programmed cell death-1）という受容体がありこれで自己か他人の細胞かを判断し、他人なら攻撃します。一方、癌細胞は巧妙にも T 細胞の攻撃を逃れるため PD-L1（programmed cell death ligand 1）というリガンド（受容体に付く物質）を作ります。T 細胞の PD-1 受容体と癌細胞の免罪符、PD-L1 リガンドが結合すると「自己細胞」と認識され攻撃が回避されます。

オプジーボは opdivo と綴りますがこの綴りの中の「-pdi-」は PD-1 のことです。オプジーボやキートルーダは T 細胞の PD-1 を封じて T 細胞に癌を攻撃させるのです。味方だと思っていた香港警察が PD-1 を封じられて民衆を攻撃するようなものです。一方、癌細胞側の免罪符、PD-L1 を封じる免疫チェックポイント阻害薬は atezolizumab（テセントリク）、durvalumab（イミフィンジ）です。

MSI-H または dMMR の大腸癌は多くはありませんが、キートルーダの効果は極めて良好でした。

キートルーダ、オプジーボともに米国では 2017 年に大腸癌治療に FDA で承認されました。効果が非常に高いことから大規模第 3 相試験を経ずに臓器横断的な承認となったのです。

日本国内では 2018 年 12 月にキートルーダが大腸癌に承認されました。しかし極めて高額な薬ですから大規模に使われると国庫財政は壊滅的です。つくづく難しい問題だなあと感じます。

6. 右大腸癌で RAS 変異(+)or BRAF 変異(+)で抗 EGFR 薬 (セツキシマブ、パニツムマブ) 無効!

大腸癌の 8 割に上皮成長因子受容体 (EGFR) の過剰発現があり
抗 EGFR 抗体薬 (セツキシマブ、パニツムマブ) は切除不能の進行・再発大腸癌の標準治療薬
のひとつです。ところが RAS 遺伝子変異 (+) の大腸癌では抗 EGFR 抗体薬は
効果が期待できません。

RAS 遺伝子は癌遺伝子 (oncogene) の RAS family (一家) ですが
KRAS、NRAS がありそれぞれ K-Ras 蛋白、N-Ras 蛋白を作ります。
KRAS 遺伝子変異は右側結腸癌に多く、抗 EGFR 薬が効きませんから左側大腸癌に
較べ予後が悪いのです。

Family と言えば最近、元駐日米国大使ライシャワーの「ザ・ジャパニーズ
角川ソフィア文庫」を読みました。ライシャワーはもともとハーバードの
日本研究者です。

日本人を観察してこんなことを言っています。
言われてみればそうかもしれないと非常に面白く思いました。

「面子 (めんつ) を保つことは、絶えず日本人の意識にあり、しかも彼らが
一番気にするのは、自分が所属する集団の成員仲間に対する面子である。
・・アメリカ人として母校の大学を懐かしげに語ることは事実だが、学生時代に
培われたつながりが果たす役割は日本の方がはるかに大きいように思われる。

・・武術から生け花、茶道などさまざまな趣味別のグループも数知れない。
これらもきちっと組織されアメリカでは考えられないほどの大きな役割を
会員の個人生活で演じている。
・・創価学会は多くは小企業の周辺の労働者か、既存の大組織や勤労集団に
強い帰属感をもちえない人々から成り立っている。」

このライシャワーは、もとはハーバートの日本研究者です。下野 (栃木)
出身で西暦 838 年から 847 年に唐に渡った円仁の旅日記「入唐求法巡礼行記」
を研究し世界に紹介しました。ライシャワーの博士論文です。
極めて難解な漢文を解説したライシャワーの日本語力にも驚きましたが、
その面白さにも驚きました。

丁度小生も博士論文を書いていたときに読んだのですが博士論文なんて
無味乾燥に決まっていると思っただけに、こんなに面白い
博士論文があるものかと大変反省させられました

(円仁 唐代中国への旅「入唐求法巡礼行記」の研究、E.O ライシャワー
講談社学術文庫)

838年苦難の末に揚子江の河口にたどりつき山東省経由で五台山、さらに長安へ大徒歩旅行し847年再び日本に戻るまでの10年間の日記なのです。以前、西安（長安）に家族旅行で行ったことがあります。唐代の遺跡は大雁塔と、玄宗・楊貴妃の華清池しか残っていません。大雁塔は円仁も確実に登ったはずですから小生もこの塔に登り、はるか西方を望んで大変感動しました。長安から西へシルクロードが始まります。

大腸癌の RAS 遺伝子変異(-)でも、BRAF 遺伝子変異(+)の場合、やはり抗 EGFR 抗体薬は無効です。ただし BRAF 遺伝子の type 1, 2, 3 の内、type3 は抗 EGFR 有効です。ブラフ (bluff) はハッター、威嚇など物騒な意味ですが、B-Raf は細胞分裂、分化に関与する Raf kinase family の酵素です。

BRAF 遺伝子変異は大腸癌の 5~6%程度で、RAS 遺伝子変異と同様、やはり右側大腸癌に多いのです。一般に RAS 遺伝子変異と BRAF 遺伝子変異は相互排他的で、両者の変異が同時に検出されることはありません。

最近、BRAF 変異を伴う大腸がん症例に対し、FOLFOXIR (I5-FU/ロイコボリン、イリノテカン、オキサリプラチン) に抗 VEGF 抗体薬 (ベバシズマブ) を併用する治療レジメンが有効であることが明らかになりました。RAS 遺伝子、BRAF 遺伝子の同時実施は、切除不能進行再発大腸癌で治療方針の選択に重要です。

7. 遺伝性大腸癌は 12-35%。Lynch 症候群は 1, 2 年毎 CF を 20 歳から 25 年継続!

大腸癌は悪性腫瘍、死亡の 10%で女性では 2 番目、男性では 3 番目に多い癌です。男性、加齢は大腸癌と強い相関があります。女性では罹患率と死亡率は男性より 25%低いとのこと。

なお日本国内では 2017 年悪性腫瘍の頻度は肺>大腸>胃>膵臓>肝臓の順で国内では 2 番目に多い癌になりました。小生が若いころは胃癌が圧倒的でした。

大腸癌は先進国で多いですが今後後進国の発展により 2035 年に現在より 250 万人増加するとのこと。50 歳以下での左側大腸癌、直腸癌が増えているそうです。長期の炎症性大腸疾患、大腸癌既往、大腸腺腫があると大腸癌リスクは高くなります。

大腸癌患者の 10-20%は家族歴があります。双子と家族研究からは遺伝性大腸癌は 12-35%と推測されています。

大腸癌の遺伝研究から癌遺伝子、common single-nucleotide polymorphism（一塩基多型）が見つかりました。一塩基多型（SNP：スニップ）とは、ある生物種集団のゲノム塩基配列中に1塩基が変異した多様性が見られ、その変異が集団内で1%以上の頻度で見られるときこれをSNP（Single Nucleotide Polymorphism）と言います。

遺伝性大腸癌は Polyposis 症候群（認識されやすい）と非 polyposis(Lynch syndrome, 家族性非ポリポーシス大腸癌：認識されにくい）とがあります。

Lynch 症候群では腺腫が少なく sporadic（散发性）と間違いやすいとのです。

70 歳以下の polyp では分子分析により Lynch 症候群に辿り付けます。

ところでリンチって私刑のことだけど、なんでリンチって言うんだらうと思ひ調べたところ、Charles Lynch は米国独立戦争時のバージニア州の政治家ですが、敵対する王党派（Loyalist）を非合法的に処罰したため彼の名前から由来するようです。

Lynch 症候群は先に説明したような DNA の mismatch repair system の不具合により起こります。Microsatellite region の拡大または縮小で microsatellite instability (MSI)が起こるのです。すなわち MSI-H です。これらの腫瘍では mismatch repair protein の欠損があります。

MSI（microsatellite instability）は Lynch に必ずしも特徴的ではなく sporadic（散发性）大腸癌の 15%で見られます。

Lynch 症候群では腺腫から癌への変化が加速するので 1-2 年毎の大腸カメラを 20 歳から 25 年位は続けよとのこと。

Lynch 症候群は家族性非ポリポーシス大腸癌（HNPCC：hereditary non-polyposis Colon cancer)です。

また Lynch 症候群では子宮内膜癌やその他（小腸、胃、卵巣、腎盂、尿管、肝胆管系）悪性腫瘍も起こりやすくなります。

この大腸癌の総説の筆者はオランダのドクター達ですが、なぜだろうと思ったのですが HNPCC の診断基準にオランダの Amsterdam criteria がありました。

このクライテリアでは 2 世代に渡り 3 人以上の大腸癌患者が存在することがその基準の基本であり組織学的な証明が要求され、かなり厳密なクライテリアのようです。

8. 大腸癌は異常陰窩巣→ポリープ→大腸癌。NBI 内視鏡で血管・粘膜構造観察。

たいていの大腸癌はポリープから発生します。

まず異常陰窩巣（ACF: aberrant crypt foci）から始まります。

ACFは肉眼的には正常ですがメチレンブルーに濃染する腺管の集まりで正常腺管より大きい腺管よりなります。そしてこのACFが前癌状態のポリープとなります。さらに10-15年で大腸癌に進展するのです。こんなに長い時間がかかるというのが驚きです。

大腸カメラでの診断は初期には粘膜変化が軽度で見逃しやすく（特に扁平に広がるポリープ等）、周到な前準備（下剤）、徹底的な観察が重要です。しかし、それにしても小生、検査前1.5～2Lものモビプレップ（腸管洗浄液）飲用は実に苦痛でした。

大腸カメラの後で大腸癌が発生することがあります。大腸カメラ後5年以内に大腸癌診断された場合「postcolonoscopy colorectal cancers (PCCRC)」と言います（コロコロ、変な名前！）。大腸憩室があったり、検査前準備不足が多く、PCCRCは大腸カメラの「質の指標（quality indicator）」になっています。

最近ではメチレンブルーの代わりに狭帯域光観察と言って、大腸カメラにnarrow band imaging(NBI)、linked color imaging(LCI)、blue laser imaging (BLI)などの手法が出現しました。

リンゴがなぜ赤いのかというと、赤・青・緑の3原色からなる自然光がリンゴに当たると青と緑の光がリンゴに吸収され、赤い光のみ反射されて私達の目に返るからです。そこで赤を抜いた光を当てるとリンゴは反射する光を失い黒くなります。これがNBI (narrow band imaging) 内視鏡の基本です。

なお夕陽がなぜ赤く見えるのかというと陽が傾くと太陽光の空気層を通る距離が長くなります。青い光は波長が短い為に遠くまで光が届かず、私達には夕陽が赤く見えます。

一方、海では太陽の光のうち水に吸収されるのは波長の長い赤い光で、青い光だけが通過して海中深くまで進むために青く見えます。

血液中のヘモグロビンは青と緑の光を吸収し赤い光を反射するため血液は赤く見えます。NBI内視鏡では赤を含まぬ光を照射して赤い血液の反射光を除きます。特にヘモグロビンは波長415nmの青と、波長540nmの緑を吸収します。NBI内視鏡では赤を除きこの415nmと540nmの狭帯域光を照射すると粘膜は青緑色（シアン）の不気味な色になります。

415nm(青)の光は粘膜表層で反射されて返ってきますが粘膜内部に侵入した光はヘモグロビンに吸収されて暗さを増します。これによりコントラストの強い血管強調画像となり茶色の血管が明瞭に描出されます。一方、540nm(緑)の光の大部分は粘膜深部に進み深部の血管を照らして散乱し光として戻ってきます。つまりNBIでは表層血管が茶色に、深部血管が緑色に描かれます。また粘膜表層の微細粘膜構造が強調されます。

この NBI の血管パターンと微細粘膜構造パターンから次のように分類し
良性、悪性を判断します。

【JNET (Japan NBI Expert Team) 分類】 (漢字が多くて中国語みたい)
Type1 (過形成性ポリープ) 血管認識不可。粘膜表面が規則的黒色/白色点、正常粘膜類似。
Type2A (腺腫) 血管径整、網目、螺旋状。粘膜表面整 (管状、樹枝状、乳頭状)。
Type2B (粘膜内癌/粘膜下層軽度浸潤癌) 血管径不同、不均一。粘膜表面不整/不明瞭。
Type3 (粘膜下層高度浸潤癌) 疎血管領域/太い血管途絶。粘膜表面無構造領域。

当院には NBI 内視鏡なんてないのですがこれを読んだら当院でも入れたくなりました。

一方、BLI (Blue Laser Imaging) と LCI (Linked Color Imaging) は 2014 年
富士フィルムが開発した内視鏡システム「LASEREO (レザリオ)」で使われる
画像処理機能です。

白色光で照明しつつ BLI (Blue Laser Imaging) で 400~420nm の狭帯域光
レーザーを当てることにより血管・表面構造を高コントラストで描きます。

粘膜の炎症病変は特に赤色領域に集中しています。

レザリオは BLI に加えて LCI (Linked Color Imaging) とって赤色領域の
色分離を良くするように画像処理することができるのです。

赤色のわずかな違いを強調して炎症部分がはっきり判るようにするのです。

「源氏物語の色辞典、吉岡幸雄著 紫紅社、2008 年」という本があります。
日本では昔、色の区分は現在よりもはるかに多く、赤系統だけで 50 種類近く、
緑系統 27 種類、茶系統 46 種類等々、驚くほど細かく分類していました。
例えば赤系統は朱色、真朱、洗朱、弁柄色、赤銅色、珊瑚色、樺色、茜色、
深緋、紅葉色、紅、艶紅、深紅などなどです。

昔は染色技術が未熟だから原色ばかりだろうと小生思っていたのですが
とんでもない誤解でした。赤色のわずかな違いを敏感に認識していたのです。
LCI (Linked Color Imaging) は平安時代に回帰して赤色内の違いを敏感に
見分ける技術です。

この色辞典を参照しながら「源氏物語」を読むと突然、色彩豊かな王朝絵巻が
眼前に浮かび上がってきます。人々の着ている服の色が細かく記載されているのです。

「少女 (をとめ)」の段ではこんな感じです。

「人々みな青色に桜襲を着たまふ。帝は赤色の御衣 (おんぞ) 奉れり。」

この文中の青色とは、緑系統の色で刈安と紫で染めます。麴塵（キクジン）とも言い平安以後天皇の日常服の色となり蔵人も許されました。また行幸では一同がこの青をまとい天皇は赤を着ます。

桜襲（さくらがさね）とは表は白、裏は赤または葡萄染めの赤味のさした紫です。

現在、日本人は青の背広を着ることが多いですが、江戸時代も青の袴（かみしも）でした。日本人の正装が青になったのは、平安時代からなんだろうかと、ふと思いました。そして「少女」の段では宮廷では池に船を浮かべて春鶯囀（しゅんのうでん）の舞を舞うのです。「春の鶯（うぐいす）のさえずり」という意味です。

この春鶯囀や青海波は宮内庁楽部で保存継承されており現在でも you tube で見ることができます。千年も前の源氏物語の舞を今でも見、聴くことができるなんて本当に感動です。

光源氏は雅楽「青海波（せいがいは）」の舞の名手です。

「紅葉賀（もみじのが）」の段で頭中将（とうのちゅうじょう）と二人で青海波を舞うのですが

「色々に散り交ふ木の葉のなかより青海波の輝き出でたるさま、いと恐ろしきまで見ゆ」と、恐ろしいまでに美しかったとあります。

ドイツ語でも「unheimlich schön, ウンハイムリヒ シェーン」、

「不気味な位に美しい」という言い方があり人の感性って世界そんなに変わらないんだなあと思いました。

以前、外来で東儀という苗字の方がいらしたので、雅楽の東儀家と関係があるか尋ねたところその親戚でした。その方が「楽家類聚（がっけるいじゅう）」という楽家の人たちが編集した分厚い雅楽の歴史の豪華本を下さいました。

この本によると 554 年 2 月に百済の楽人が 4 人来朝して音楽を伝えました。

日本人が初めて学習した外国音楽は三国志の「呉」の伎楽（くれがく）だったようです。

701 年（大宝元年）に雅楽寮（うたまいのつかさ）が設置され、林邑（チャンパ）、渤海楽も入ってきました。楽部には 400 人ほどいたようです。

音楽は二つの系統に分け「左方」の唐楽（唐、チャンパ、インド系）と「右方」の高麗楽（高麗、新羅系）としました。

唐楽では龍笛を、高麗楽では高麗笛を使用し笙（しょう）は使いません。

本家本元の中国、韓国ではとうの昔にこのような音楽は消滅しています。

今回、天皇陛下の御即位で千数百年前からの儀礼、風俗を目の当たりにして

小生心の底から感動しました。中国人は日本がいまだに元号を営々として継続使用していることがとても羨ましいようです。

伝統は一度途絶えたら復興はほぼ不可能です。

雅楽の世界では「この間の戦争で楽譜が随分無くなったよね」という会話があるのですが、この間の戦争とはなんと応仁の乱のことだそうです。そういえば京都に行ったとき、抹茶味チョコレートの「ブラックサンダー」を売っていたのですが、そのキャッチコピーが「応仁の乱以来の衝撃」でした。

大腸カメラで不完全な検査しかできぬ時は CT colonography が使われます。また直腸癌では正確な局所、遠隔 staging には MRI が使われます。肺、肝転移には CT も用いますが MRI の役割が増えていますし PET-CT 利用も増加しています。

9. 大腸癌は管状腺腫の癌化経路と鋸歯状腺腫/ポリープの癌化経路があり。

大腸癌の起源は stem cell または stem-cell-like cell ですがこれに遺伝子あるいは epigenetic 変化が加わり、腫瘍抑制遺伝子が不活化され腫瘍遺伝子が活性化します。大腸癌発生には 2 つの前駆病巣経路 (precursor lesion pathways) があります。

1) Adenoma-carcinoma pathway (chromosomal instability sequence)

大腸癌の 70-90% で管状腺腫癌化経路で左側大腸に多いものです。

これは遺伝子の APC mutation、RAS 活性化、TP53 の機能喪失で始まります。

APC (Adenomatous polyposis coli) 遺伝子は腫瘍抑制 (細胞成長速度抑制、コントロール不能な成長の抑制) する APC 蛋白を作る遺伝子です。

この APC 遺伝子変異により familial adenomatous polyposis が起こります。

一番よくある変異は APC gene の 5 塩基欠失により APC 蛋白の 1309 番目のアミノ酸が変化するものです。東欧、中央ヨーロッパのユダヤ人 (Ashkenazi) の 6% に APC 蛋白の 1307 番目の isoleucine が lysine に変化、10-20% で大腸癌リスクが生じます。アシュケナージとはドイツ系ユダヤ人のことです。

以前、NHK 交響楽団の音楽監督を務めたウラディーミル・アシュケナージはソビエト出身でモスクワ音楽院卒ですが、その名前からはドイツ系ユダヤ人のようです。

以前、小生モスクワに行った時、モスクワ音楽院を外から遙拝してきました。

2) Serrated neoplasia pathway (鋸歯状腺腫癌化経路)

大腸癌の 10-20% です。従来異形のない鋸歯状ポリープは過形成性ポリープと呼ばれ癌化の危険はほとんどないとされました。しかし 20 年ほど前からマイクロサテライト不安定性の大腸癌の前駆病変として鋸歯状病変が提唱されました。

鋸歯状病変には次の3つの亜系があります。

- ・ Hyperplastic polyp(HP) 過形成性ポリープ
- ・ Sessile serrated adenoma/polyp(SSA/P) 無茎性鋸歯状腺腫/ポリープ
BRAF 変異が関与し、またマイクロサテライト不安定性 (MSI-H) 、悪性度高い。
- ・ Traditional serrated adenoma (TSA)

今まで「過形成性ポリープ」の報告だと安心していましたがそうでもないんだなあと思いました。

大腸癌の80%に上皮成長因子受容体 (EGFR) の過剰発現があります。抗 EGFR 抗体 (セツキシマブ、パニツムマブ) は切除不能な進行再発大腸癌の標準治療薬のひとつですが RAS 遺伝子変異(+)の場合は抗 EGFR 薬の奏効を期待できぬため、抗 EGFR 薬の 効果予測のため治療開始前の RAS 遺伝子検査は必須です。

さらに、RAS 遺伝子変異がなくても、BRAF 遺伝子変異(+)でもやはり抗 EGFR 抗体薬無効なのです。ですから大腸癌転移の治療では BRAF 遺伝子、RAS (KRAS、NRAS) 遺伝子の検査は必須です。

BRAF 遺伝子変異は大腸がんの5~6%程度に認められ、そのほとんどが exon15 領域 codon600 のバリンがグルタミン酸に置換した V600E 変異です。一般に RAS 遺伝子変異と BRAF 遺伝子変異は相互排他的であり、両者の変異が同時に検出されることはありません。

近年、BRAF 変異を伴う大腸がん症例に対し、FOLFOXIR (I5-FU/ロイコボリン、イリノテカン、オキサリプラチン) に抗 VEGF 抗体薬 (ベバシズマブ) を併用する治療レジメンが有効であることが明らかになりました。RAS 遺伝子検査と BRAF 遺伝子検査の同時実施は、切除不能進行再発大腸がんでは推奨です。

10. T1 (粘膜下層) までは内視鏡切除。

大腸原発で T1 すなわち粘膜下層 (SM) までの浸潤であれば内視鏡下切除が安上がりですが、欧米では内視鏡下手術が普及していないため手術が行われてしまうことも多いそうです。内視鏡は消化管も気管支も日本製の独壇場なのでしょう。

エコーも日本で開発されました。魚群探知機を応用したのです。

下田に昭和 20-30 年代に医療用エコー開発に関わった先生がいました。

エコーは小生が研修医の頃に登場しました。「胆石が一目でわかるんだって！」

「へえー、すごい」という時代でした。

エコーの器械はできたもののテキストがなくて、エコーを当てても一体、何が見えているのかわかりません。皆、試行錯誤で経験を積み上げ、数年して漸くテキストが登場するようになりました。

現在で言うと丁度、肺エコーの登場のような時代でした。

心エコーも小生が研修医の時は M モードしかなくて線状陰影しか見えません。

レ点の様な三尖弁や M 型の僧房弁、四角の大動脈弁がなぜそう見えるのか不思議でなりませんでした。

後年、B モードエコーを見て初めてその理由が判った時には感動でした。

大腸癌の深さにより内視鏡手術は次の様に分けます。

- en-bloc endoscopic mucosal resection
- endoscopic submucosal dissection
- endoscopic full-thickness resection

なお浸潤度、リンパ節転移度は次のように分けます。

小生の上行結腸癌は T3N0 でした。

【T 原発腫瘍】

- Tis 上皮内腫瘍または粘膜固有層に浸潤 (M)
- T1 粘膜下層 (SM)
- T2 固有筋層 (MP)
- T3 漿膜下層 (SS)、または腹膜被覆のない結腸あるいは直腸の周囲組織 (A)
- T4a 臓側腹膜を貫通 (SE)
- T4b 隣接臓器に浸潤 (SI、AI) 2

【N 領域リンパ節】

- N0 領域リンパ節転移なし
- N1 1-3 個の領域リンパ節転移
- N1a 1 個の領域リンパ節転移
- N1b 2-3 個の領域リンパ節転移
- N1c Tumor Deposits 注
- N2 4 個以上の領域リンパ節転移
- N2a 4-6 個の領域リンパ節転移
- N2b 7 個以上の領域リンパ節転移

1 1. 標準は腹腔鏡視下 complete mesocolic excision 、 total mesorectal excision.

小生は右結腸半切除を腹腔鏡で受けました。術後痛くないのかと思っていたのですが、起き上がる時には結構な痛みが 10 日ほど続きました。痛みに対してフェンタニルを静注したのですが嘔気があり「オエッ」となると腹筋に力が入って痛くてたまりませんでした。嘔気は常にあるのかと思っていたのですが、不意に込み上げてくる感じでした。

フェンタニルを打たれても眠くはないのですが、前頭葉と後頭葉が完全に分離された感じで、NEJM や The Lancet を読んでも字面を追うだけで全く頭に入って来ません。術後 3 日間、読書はあきらめ、ぼんやりテレビを見ていました。

大腸癌手術は腹腔鏡が世界的な標準手術です。complete mesocolic excision principle と言って胎生学的プレーンにそって腸間膜を剥離して結腸切除をするようです。

リンパ郭清をどこまで行うかは議論が多いようです。限局 (D2) 的郭清と広汎 (D3) で差がなく死亡率が上がるのです。

直腸癌はアクセスが困難ですし解剖が複雑で肛門に近づく程、難度が上がります。直腸癌の場合には通常の腹腔鏡手術はまだ議論があるようです。total mesorectal excision が標準手術です。直腸上方のリンパ節、直腸間膜全切除だけでなく、側方リンパ節も取ります。

1 2. 直腸癌は化学放射線 (fluoropyrimidine 併用) で完全寛解することあり。

術後放射線療法も行われますが、手術前の放射線治療は局所再発を減らすに有用です。しかし ARR(Absolute risk reduction)は臨床ステージと術者の技量によります。MRI でステージを決定してリスクの高い癌では術前放射線治療を行います。

化学放射線療法は最もよく行われ 45-50gray を 25-28 回に分割し、Fluoropyrimidine を放射線 sensitizer (増感剤) として使用します。腫瘍サイズの減少が見られ 15-20%では完全な反応が見られます。手術までの期間は 8-10 週です。

化学放射線療法で完全寛解があり得るので、手術なしの watch-and-wait strategy が取られることがあります。懸念はあるのですが患者によっては完全寛解します。日本国内では直腸癌は手術優先で、化学放射線療法はあまり行われなようです。患者は直腸温存を希望することが多いため RCT が施行できません。

初期の直腸癌に対し mesorectal excision でなく放射線治療を行う逆説的な動きも
ります。

直腸癌では手術吻合部が肛門に近いほどリスク、機能的予後は悪く便通不良となり
low anterior resection syndrome と言われます。

食事の工夫、loperamide（ロペミン）使用、肛門洗浄などが行われます。

放射線、手術により膀胱機能、性機能も変化します。

しかし社会生活への影響を考えずに患者は人工肛門を避けようとします。

1 3. 肝転移にラジオ波/マイクロ波焼灼、定位放射線治療。腹膜転移にも治療法出現。

stage4 の転移大腸癌に様々な局所治療が行われるようになりました。

腹膜転移は従来手術不能でしたが cytoreductive surgery,
hyperthermic intraperitoneal chemotherapy などが行われ生存率が改善
しているそうです。

腹膜転移と言えば、卵巣癌はめったに血行転移せず、専ら腹腔内散布転移
を起こします。一体なぜなのか小生とても不思議に思っていました。

The Lancet, May 19-25, 2007 で「Metastasis: Recent Discoveries
and Novel Treatment Strategies」という総説がありました。

それによると、癌はある臓器の内皮細胞や基底膜に選択的に結合するのだそうで
これが転移臓器選択性の説明のようです。

肝転移に対する手術もリスクの低い手術になってきたようです。

ラジオ波焼灼（radiofrequency ablation）は電極針で 450Khz の高周波を通し
熱を発生させて焼灼します。国内では 2004 年 4 月に保険収載されました。

より大きな病巣や血管に近い組織ではマイクロ波焼灼（microwave ablation）が、
国内では 2017 年 7 月より行われるようになりました。

これはエコー下で針を刺し電子レンジと同じマイクロ波で水分子を回転させて
熱を発生します。ラジオ波焼灼より大きな腫瘍を焼灼できるそうです。

また定位放射線治療（stereotactic radiotherapy）も行われます。

これは放射線を 6～8 方向から 1 点に集中させます。

1 4. 転位癌に fluoropyrimidine、oxaliplatin、irinotecan も使用。

stage3 の手術例や stage2 の一部 (high-riskT4、未分化癌) では補助療法として Fluoropyrimidine-based chemotherapy が有効です。

Fluoropyrimidine は核酸 (DNA、RNA) の合成阻害です。

MOSAIC study では fluoropyrimidine に oxaliplatin(エルプラット、白金製剤)を追加しましたが白金製剤で多発性神経炎がおこることがあります。

Oxaliplatin は白金製剤ですが DNA の転写、複製を抑制します。

この白金製剤はなんと名古屋市立大学薬学部の喜谷喜徳教授が作り世界に普及したものでした。

転移大腸癌では fluoropyrimidines, oxaliplatin, irinotecan などが使用されます。

Irinotecan (トポテシン、カンプト) はなんと旱蓮木 (かんれんぼく) というミズキ科の木の実や根からの抗腫瘍性アルカロイドでした。

花ミズキに抗癌作用があるというのには驚きでした。

そう言えば我が家の庭にはジギタリス (白や紫のラッパ状のきれいな小さな花が密生する) もダチュラ (チョウセンアサガオ、マンダラゲとも言い抗コリン作用で意識障害を起こす。花岡青洲が麻酔に使用) もあります。

1 5. 大腸癌の血管新生抑制に抗 VEGF 抗体 (アバスタブ、アイリーア、サイラムザ) 。

大腸癌によっては生物学的製剤 (抗-VEGF, 抗-EGFR 抗体) が使われます。

VEGF とは Vascular Endothelial Growth Factor で下垂体細胞から単離された血管内皮細胞に特異的に作用する増殖因子です。

血管新生をターゲットとし転移大腸癌に最初に認可された分子標的薬が

Bevacizumab (抗 VEGF 抗体、アバスタブ) でこの種の癌の全患者に有効です。

その他の抗 VEGF 抗体には aflibercept(アイリーア)、ramucirumab(サイラムザ) があります。

1 6. 化学療法無効痔、新薬スチバーガ、TAS102 (trifluridine+tipiracil) 使用も。

EGFR とは Epidermal Growth Factor Receptor です。

先に述べたように右大腸癌で RAS 変異(+)または、BRAF 変異(+)では抗 EGFR 薬 (セツキシマブ、パニツムマブ) が無効です。

右側結腸の転移大腸癌に抗 EGFR 抗体が有用でないのは、左側とは異なる胎生由来のためと思われます。Cetuximab(抗 EGFR 抗体)で転移右結腸癌生存 16.4 ヶ月、左結腸癌生存 37.5 ヶ月 (HR1.97; 95%CI 1.56-2.48 ヶ月) だったので。

抗 EGFR 抗体治療前に RAS 変異、BRAF 変異の有無を確認します。

RAS 変異(+)または、BRAF 変異(+)で抗 EGFR 薬（セツキシマブ、パニツムマブ）が無効なのです。このために右側結腸癌の予後が悪いのです。

一方、左側結腸癌で RAS や BRAF が wild type(野生型：変異がないという意味)であれば抗 EGFR 抗体（cetuximab、panitumumab）や抗 VEGF 抗体（bevacizumab）が使われます。

BRAF 変異(+)の場合は侵襲的で、予後が 2, 3 倍不良であり前もって bevacizumab（抗 VEGF 抗体、アバスチン）を含む 3 者併用化学療法（upfront triplet chemotherapy）が行われます。

Ragofenib（スチバーガ）と TAS-102（trifluridine と tipiracil の組み合わせで経口抗代謝薬）は新薬で他の化学療法に反応しなかった場合に使われます。

Regorafenib（スチバーガ：VEGFR,KIT,PDGFR,RET 等を抑制する multikinase 阻害の分子標的治療薬）は、スチバーガってチーズバーガーみたいけど別名 dirty-tyrosine-kinase inhibitors というのだそうです。

Dirty-tyrosine-kinase inhibitors と言えば昔、ダーティー・ハリーという活劇映画がありました。Dirty って「汚い」より他に何か意味があるのかなと思って調べたところ、なんと「really good」の意味があるそうです。

例えば下記のように使うそうです。

“He is real good at basketball.”（あいつバスケが上手いよな）

“Yeah, he’s dirty (really good).”（うん、ダーティだね）

ちょうど、日本語の「これはヤバイすよ」の感覚に近いようです。

黒人英語でこんなものもあります。

“That’s a bad shirt, man.”（おめえ、いいシャツ着てるじゃねえか）

“Thanks. (ありがとよ)”

BRAF-inhibitors, 抗 EGFR 抗体+化学療法または MEK inhibitors の併用も行われることがありガイドラインに含まれています。

17. 手術不能癌に化学療法奏功し手術移行することを conversion therapy という。

全身化学療法の開始前には手術不能であった転移巣に、化学療法が奏功して手術に移行することを conversion (転換)therapy というのだそうです。

ラグビーでトライ（5点）の後、コンバージョンゴール（2点追加）というのがありました。何でコンバージョン（転換）なんだろうと思い調べたところ、もともとトライだけでは0点で、その後キックをして初めて得点になったのだそうです。コンバージョンとはトライの得点をキックの得点に転換するという意味だそうです。

先に述べたように大腸癌の4-5%程度ですが dMMR(deficient mismatch repair, ミスマッチ修復機構欠損)、MSI-H（高頻度マイクロサテライト不安定性, high microsatellite instability）の場合、免疫チェックポイント阻害薬の PD-1（programmed cell death-1）抗体（pembrolizumab: キイトルーダ、Nivolumab: オプジーボ）が米国で2017年に、国内で2018年から使えるようになりました。また著効するのです。

それでは The Lancet, Oct.19, 2019 大腸癌総説最重要点 17 点の怒涛の反復です。

- ① 便ヒト Hb 検査は大腸癌死亡を 22%減らす。CEA 高値は予後不良。
- ② 50 歳以上は毎年便潜血検査を(推奨度 A)！便周囲でなく便内血液に注意。
- ③ 大腸癌リスクは喫煙、アルコール、座業、肥満、赤い肉、加工肉（ハム、ソーセージ、ベーコン、ハンバーグ）！
- ④ 右大腸癌は左と分子学的に異なり MSI-H、RAS 変異、BRAF 変異多く予後不良。
- ⑤ MSI-H、dMMR の大腸癌で免疫チェックポイント阻害剤（オプジーボ等）極めて有効。
- ⑥ 右大腸癌で RAS 変異(+)
or BRAF 変異(+)
で抗 EGFR 薬（セツキシマブ、パニツムマブ）無効！
- ⑦ 遺伝性大腸癌は 12-35%。Lynch 症候群は 1, 2 年毎 CF を 20 歳から 25 年継続せよ。
- ⑧ 大腸癌は異常陰窩巣→ポリープ→大腸癌。NBI 内視鏡で血管・粘膜構造観察。
- ⑨ 大腸癌は管状腺腫の癌化経路、鋸歯状腺腫/ポリープの癌化経路もあり。
- ⑩ T1（粘膜下層）までは内視鏡切除。
- ⑪ 手術は腹腔鏡視下 complete mesocolic excision、total mesorectal excision。
- ⑫ 直腸癌は化学放射線療法（fluoropyrimidine 併用）で完全寛解することあり。
- ⑬ 肝転移にラジオ波/マイクロ波焼灼、定位放射線治療。腹膜転移も治療法出現。
- ⑭ 転位癌に fluoropyrimidine、oxaliplatin、irinotecan も使用。
- ⑮ 大腸癌の血管新生抑制に抗 VEGF 抗体（アバスタチン、アリエーア、サイラムザ）。
- ⑯ 化学療法無効時、新薬スパーガ、TAS102（trifluridine + tipiracil）使用も。
- ⑰ 手術不能癌に化学療法奏功し手術移行することを conversion therapy という。